

# 胃内漂浮缓释制剂在复方左金和元胡止痛片中的应用研究

谭 镭<sup>1,2</sup> 詹 雁<sup>2</sup> 阮 佳<sup>2</sup> 徐超群<sup>2</sup>

(1 四川大学华西药学院,成都,610041; 2 四川省中医药科学院,成都,610041)

**摘要** 目的:制备复方左金和元胡止痛的胃内缓控释片剂,评价其体外释药性能。方法:以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为亲水性凝胶骨架,碳酸氢钠为起泡剂制备漂浮片,以释放度、漂浮性能以及外观作为考察指标,用正交设计法优化制剂配方。结果:最佳处方片剂能在人工胃液中立即起漂,体外漂浮时间达 10h 以上,其体外释放规律 1~10h 符合 peppas 方程。结论:所选定处方的复方胃内缓控释片剂具有起漂时间快、缓释效果明显的特点。

**关键词** 左金;元胡止痛;漂浮;缓释;体外释放

**Application of Gastric Floating Sustained-release Tablets in Chinese Herbal Compound Zuojin and Yuanhuzhitong**

Tan Lei<sup>1,2</sup>, Zhan Yan<sup>2</sup>, Ruan Jia<sup>2</sup>, Xu Chaoqun<sup>2</sup>

(1 West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2 Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China)

**Abstract Objective:** To prepare gastric floating sustained-release tablets of Chinese herbal compound Zuo jin and Yuanhuzhitong and evaluate its release characteristics in vitro. **Methods:** The sustained-release tablets were prepared with hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as hydrophilic gel-matrix and sodium bicarbonate as the foaming agent. The best formulation and preparation routes of the tablets were optimized by orthogonal experiment design using floating capability and release profile in vitro as indicators. **Results:** The investigation showed that the floating sustained-release tablets could quickly emerge on the artificial gastric fluid surface and maintained a sustained floating state for over 10 hours in vitro. The sustained-release property was good in vitro and the release profiles kept well with the equation of Peppas. **Conclusion:** The optimized tablets possess quick floating and ideal sustained-release characteristics in vitro.

**Key Words** Chinese herbal compound zuojin; Yuanhuzhitong; Floating; Sustained-release; Release property in vitro

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.05.028

左金和元胡止痛胃内漂浮缓释片是在名优中成药左金丸和元胡止痛片处方基础上研制而成的中药新型给药系统。左金丸出自《丹溪心法》,由君药黄连和佐药吴茱萸按 6:1 比例组成,被各版本中国药典收载,具有泻火疏肝、和胃止痛的功效<sup>[1]</sup>。元胡止痛处方始载于《中华人民共和国药典》1995 版(一部)的中成药元胡止痛片。为行气活血止痛剂,多用于由气滞血瘀所致的多种疼痛如胃脘痛,胁痛,头痛以及月经痛等痛证<sup>[2]</sup>。但传统复方中成药多为传统丸剂或片剂,受剂型的局限和药物本身性质的影响,其有效成分溶出度和生物利用度都较差。因此,本研究根据流体动力学平衡控释系统原理,将其设计制备成胃内漂浮型制剂,缓慢释放,持续保持血药浓度,增加生物利用度。

## 1 实验部分

1.1 仪器与材料 Agilent 1200 高效液相色谱仪(美

国安捷伦);UV-2401 型紫外可见分光光度计(日本岛津);78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);ZRS-8C 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);TDP 型单冲压片机(上海天和制药机械厂)。羟丙基甲基纤维素(HPMC)(上海卡乐康包衣技术有限公司);十八醇(成都市科龙化工试剂厂);碳酸氢钠(AR);硬脂酸镁(成都市科龙化工试剂厂);盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110713-200609);延胡索乙素对照品(Sigma-Aldrich 公司,批号:20101016);欧前胡素对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110826-200511);其他试剂均为分析纯。醋延胡索(四川利民中药饮片有限公司,批号:100801);白芷(四川利民中药饮片有限公司,批号:100901);黄连和吴茱萸药材购自成都五块石药材市场,经鉴定分别为毛茛科植物黄连的干燥根茎和芸香

科植物吴茱萸的干燥近成熟果实。

### 1.2 两种复方胃内漂浮缓释片原料药的制备

1.2.1 左金原料药的制备<sup>[4]</sup> 取黄连,粉碎,过12目筛,以0.5%硫酸水溶液为溶剂,浸渍24h后渗漉,收集8倍量渗漉液。渗漉液用石灰乳调节pH值至5,静置过夜,滤过,滤液加盐酸调节pH值至1~2,加入氯化钠使浓度为10%,静置过夜,滤过,沉淀用水洗pH值至5。取吴茱萸,粉碎,过12目筛,加80%乙醇回流提取3次,每次1.5h,第1次加80%乙醇6倍,第2、3次分别加80%乙醇5倍,趁热滤过,合并乙醇液,减压回收乙醇浓缩,搅拌加入氢氧化钠,使浓度为1.5%,静置过夜,滤过,沉淀水洗pH值至7后,将吴茱萸总生物碱与黄连总生物碱混合减压干燥,粉碎过80目筛,得到左金原料药粉。

1.2.2 元胡止痛原料药的制备<sup>[5]</sup> 延胡索(醋制)提取纯化方法为:将延胡索药材粉碎成粗粉,过12目筛,用8倍量70%乙醇加热回流3次(每次1h),合并提取液,浓缩至浓度为0.2g/mL的提取液,以2mol/L的盐酸调pH至3。将其上样至已处理好的732型阳离子交换树脂,用5倍体积的蒸馏水洗脱除杂,再用6倍体积的加入70%碱性乙醇洗脱生物碱,收集洗脱液,回收溶剂减压干燥得到延胡索提取物。粉碎白芷过12目筛得到粗粉,采用60%乙醇渗漉,渗漉液浓缩至1g/mL,加入乙酸乙酯萃取3次,合并萃取液,回收溶剂并减压干燥至恒重得到白芷提取物与延胡索提取物。混合后加入总量12.5%的磷酸氢钙做吸湿剂粉碎过80目筛,得到元胡止痛原料药粉。

1.2.3 缓释片的制备 称取处方量的原料药、亲水性胶体骨架材料、助漂剂、发泡剂、疏水性轻质辅料等,混合均匀,95%乙醇制粒,45℃干燥,加入1%硬脂酸镁,混匀,整粒,压片,片子硬度控制在(3~4kg)。

1.2.4 指标成分的含量测定 复方左金和复方元胡止痛中的指标成分盐酸小檗碱和延胡索乙素均按照《中华人民共和国药典》2010版,黄连和延胡索相关含量测定项下要求进行测定<sup>[3]</sup>。

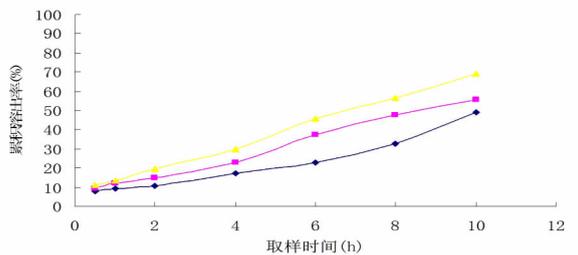


图1 不同亲水性凝胶骨架材料对累积溶出率的影响

### 1.3 制剂处方研究

1.3.1 亲水性凝胶骨架材料的筛选<sup>[6-12]</sup> 三种型号的亲水性凝胶骨架材料:HPMC-K4M, HPMC-K15M, HPMC-K100M,分别用于处方,固定处方中其他辅料的类型和用量,比较漂浮性能(见表1)和累积溶出率(见图1)。

表1 不同亲水性凝胶骨架材料对漂浮片漂浮性能的影响

亲水性凝胶骨架材料型号	起漂时间	持漂时间
HPMC-K4M	<30s	>12h
HPMC-K15M	<30s	>12h
HPMC-K100M	<30s	>12h

1.3.2 助漂剂的筛选 三种不同的助漂剂:十八醇,十八酸,单硬酯酸甘油酯。固定处方中其他辅料的类型和用量,比较漂浮性能(见表2)和累积溶出率(见图2)。

表2 不同助漂剂对漂浮性能的影响

助漂剂类型	起漂时间	持漂时间
十八醇	<30s	>12h
十八酸	<30s	>12h
单硬酯酸甘油酯	立即起漂	>12h

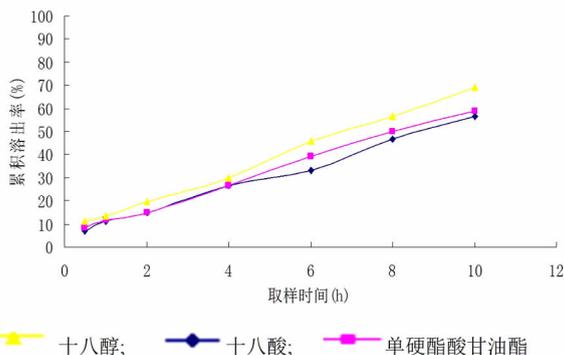


图2 不同助漂剂对累积溶出率的影响

综合以上结果分析选择亲水性凝胶骨架材料 HPMC-K4M 作为漂浮片的骨架材料,选择十八醇作为漂浮片的助漂剂,碳酸氢钠作为最常用的发泡剂,直接采用。

1.3.3 处方筛选 根据单因素考察结果及参考文献,选择对胃内漂浮片影响显著的三个因素作为考察对象,即 HPMC, 十八醇, 碳酸氢钠, 每个因素取三个水平,片子硬度控制在(3~4 kg),按正交设计 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)表安排试验,见表3。

表3 因素水平表

Levels	HPMC	十八醇	NaHCO <sub>3</sub>
1	15%	10%	5%
2	20%	15%	10%
3	28%	20%	15%

正交实验综合评分:选取 2 h,6 h,10 h 三点的累积溶出率为指标。溶出率标准依次定为 25%,55%,75%。综合评分 Q 的计算公式为: $Q = |P2 - 25| + |P6 - 55| + |P10 - 75|$ ,其中 P2,P6,P10 分别为各实验在 2 h,6 h,10 h 三个点的累积溶出率。Q 值小者为优。

对方剂各因素进行综合分析,微调后的优化处方分别为:复方左金提取物 55%,HPMC 20%,十八醇 15%,碳酸氢钠 10%,硬脂酸镁 1%;复方元胡止痛提取物和吸湿剂 47%,HPMC 28%,十八醇 15%,碳酸氢钠 10%,硬脂酸镁 1%。按处方制备的 3 批制剂在体外的起漂时间短,均能在 5s 内起漂,持漂时间大于 12 h,而且体外累积释放曲线均一性好,见图 3,左图为左金胃内漂浮片,右图为元胡止痛胃内漂浮片。

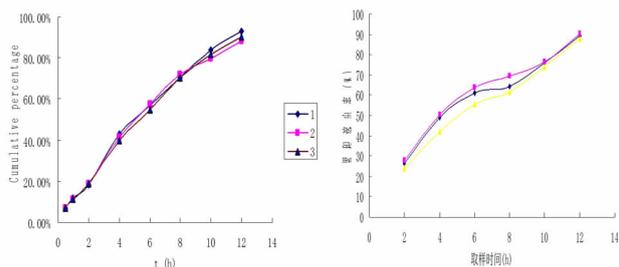


图 3 左金(左)和元胡止痛(右)漂浮片体外释放曲线图

表 4 左金漂浮片释放的拟合模型

Batch.	Parameter(r)			
	Zero-order	First-class	Higuchi	Peppas
1	0.9921	0.9770	0.9934	0.9969
2	0.9869	0.9942	0.9954	0.9965
3	0.9933	0.9850	0.9937	0.9981

表 5 元胡止痛漂浮片释放的拟合模型

Batch.	Parameter(r)			
	Zero-order	First-class	Higuchi	Peppas
1	0.9772	0.9591	0.9887	0.9853
2	0.9728	0.9629	0.9897	0.9858
3	0.9929	0.9634	0.9941	0.9926

表 6 两个复方分别 3 批最优处方体外释放 Ritger - Peppas 模型 n 值

批次	左金 Ritger - Peppas 模型 n 值	元胡止痛 Ritger - Peppas 模型 n 值
1	0.8497	0.6408
2	0.8381	0.6176
3	0.8449	0.6911

三批片剂均能在 30s 内迅速起漂,持漂时间大于 12 h,并且释放度能够满足缓释片的相关要求,工艺稳定,可行。

1.4 体外释药模型和释药机理的探讨<sup>[13-15]</sup> 目前用

于释放曲线比较的方法有 3 类:1)方差分析法;2)模型拟合法(model fitting);3)直接比较法(model independent),如差异因子(difference factor)法或相似因子法(similarity factor)法。模型拟合法采用不同的数学模型拟合体外试验数据,对解释释药机理尤为重要。其目的主要有三方面:1)由体外实验数据求出的若干参数,用以描述药物在体外溶出或释放的规律,或研究药物释放机理;2)以体外若干参数为指标,研究或比较不同原料(如粒度,晶型等不同)、剂型、处方、工艺过程对制剂的影响;3)寻找与体内参数具有相关性的体外参数,做为制剂指标的控制指标。本研究将优化处方的 3 批制剂,将累积释放曲线进行零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 方程、Ritger - Peppas 释放模型的拟合,计算相关系数 R(结果见表 4、表 5),由结果得知,胃内漂浮片的释放度曲线用 peppas 方程拟合后,相关性较好。将 Peppas 方程处理,可改为: $\ln Y = \ln b + n \ln t$  可得三批片子的溶出参数 n 值(见表 6)对于圆柱形制剂, $0.45 < n < 0.89$ ,说明药物释放为非 Fick 扩散,即扩散与骨架溶蚀协同作用。

2 讨论

胃内滞留漂浮型缓释片是根据流体动力学平衡原理制备的口服后可长时间漂浮在胃液之上的一种特殊缓释制剂,主要包括亲水凝胶骨架材料、低密度疏水性助漂剂、发泡剂、释放调节剂等。本研究选定羟丙基甲基纤维素 HPMC 作为缓释材料以控制药物的释放速度,十八醇和碳酸氢钠分别作为助漂剂和发泡剂,以提高其漂浮性能。

实验中进一步考察压片的压力对片剂漂浮性能和体外释放性能的影响。压片的压力对片剂的起始释放有影响,压力越大,起始释放度越小,但差别不明显;压力大于 6kg 时,压片困难,对最终的释放度没有明显的影响。但压力对片剂的体外漂浮性能有较显著的影响;压力过大,水分难以渗透,溶出困难,同时片剂难以漂浮;压力过小,容易造成突释或片剂松散。综合分析,确定压片的压力在 3 ~ 4 kg 为宜。元胡止痛复方中白芷提取物难以干燥成粉,且极易吸潮,只得加入一定量的吸湿剂加以改善,吸湿剂的加入使骨架剂的用量增加以保持漂浮性能,减少了载药量。

参考文献

[1]李盛青,刘明平.左金丸药理与应用[J].时珍国医国药,2000,11(5):471-472.  
 [2]徐婷,金昔陆,曹惠明.延胡索乙素药理作用的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2001,10(1):58-59.  
 [3]国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部).2010年版[S].北

京:中国医药科技出版社,130:97.

[4]曾彬,易进海.左金分散片的研制[D].成都:成都中医药大学,2006.

[5]鲁春梅,张春生,姜立勇.延胡索化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代药物应用,2011,5(15):126-127.

[6]周毅生,宋华,贾永艳,等.左金漂浮型缓释片的研制[J].中成药,2005,27(12):1379-1382.

[7]赵新慧,刘陶世,段金殿.羟丙基甲基纤维素对左金胃漂浮缓释片的漂浮性能和药物释放特征的影响[J].中成药,2007,29(07):988-992.

[8]徐翔,田国祥,许东航,等.不同pH的溶出介质对HPMC骨架片释药的影响[J].中国现代应用药学杂志,2004,21(2):108-110.

[9]许东航,范辉,叶婷,等.稀释剂对HPMC骨架片释药的影响[J].中国现代应用药学杂志,2003,20(1):30-32.

[10]林晓,马汝敏,严青英,等.HPMC、十八醇混合骨架片的研究[J].沈阳药科大学学报,2001,28(1):1-4.

[11]王宝庆,陆新汉,唐星,等.拉地尔HPMC骨架片的研制及放度的考察[J].沈阳药科大学学报,2001,18(1):5-7.

[12]孙灵敏,秦少容.国产与进口羟丙基甲基纤维素用于硝苯地平缓释片时的比较[J].中国药业,2011,20(1):42-43.

[13]Ford J L, Michael H R, Hogan J E. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethyl cellulose. [J]. Int J Pharm, 1985, 24: 339-350.

[14]孙国庆,徐坚,陈琦,等.格列吡嗪缓释片的制备及其释药特性的研究[J].中国药科大学学报,1996,27(11):661-664.

[15]徐鲁宁,黄跃,黄芳,等.吡拉扎辛HPMC骨架片药物释放因素研究.[J].海峡药学,2005,17(6):17-20.

(2012-12-09 收稿)

# 甘肃产苦豆子种子质量研究

李阳春<sup>1</sup> 杨扶德<sup>2</sup>

(1 甘肃省古浪县土门镇胡家边卫生院,古浪,733102; 2 甘肃中医学院,兰州,730000)

**摘要** 目的:通过对苦豆子种子质量研究,为苦豆子规范化生产管理提供一定的技术支持。方法:采用检测种子质量常规方法对苦豆子种子进行研究,测定种子大小、净度、千粒重、发芽率、生活力等项目,进行品质评价研究。结果:苦豆子种子经过测定后,得出如下结果,苦豆子种子净率为84.5%,千粒重为23.49%,种子的发芽方式是80% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>处理1.5h,发芽率为90.0%,生活力最佳条件为TTC浓度0.1%~0.5%之间,pH在6~8之间。结论:通过对苦豆子种子质量研究,为苦豆子规范化栽培提供参考依据。

**关键词** 苦豆子;种子;质量;研究

## Study on Quality of Sophora alopecuroides Seeds Produced in Gansu Province

Li Yangchun<sup>1</sup>, Yang Fude<sup>2</sup>

(1 Tumen Hu Jia Bian Hospital of Gansu Gulang County, Gulang 733102, China; 2 Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**Abstract Objective:** To study the quality of sophora alopecuroides seeds, so as to provide technical support to standardized producing management of Sophora alopecuroides. **Methods:** Conventional seed quality determination method was used to measure the sophora alopecuroides seed size, clarity, 1000-grain weight, germination rate, viability so as to evaluate the quality. **Results:** The net rate of Sophora alopecuroides was 84.5%; 1000-grain weight was 23.49%; after processing in 80% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> for 1.5 hours, the germination rate was 90%; the best conditions of viability was in the TTC with the concentration of 0.1% to 0.5%, and pH 6 to 8. **Conclusion:** The study on the quality of Sophora alopecuroides seeds provides the reference basis to the standardized cultivation of Sophora alopecuroides.

**Key Words** Sophora alopecuroides; Seed; Quality; Study

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.05.029

苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 是豆科槐属植物, 为多年生草本, 旱生耐盐植物, 别名草本槐、苦豆根、苦豆草。研究表明苦豆子含有多种生物碱、黄酮类物质、有机酸等成分, 具有较高的药用价值<sup>[1]</sup>。药用其根茎

通信作者:杨扶德,男,教授,博士,生于1972年8月,主要从事中药鉴定与中药材规范化栽培的教学与科研工作,E-mail:gszyfd@163.com,0931-8765390